

本邦自己免疫性肝炎治療の一視点 — 強ミノ C, ウルソの効果 —

長田 淳一 宮 惠子 佐藤 幸一 山村篤司郎*
木村 聡 原田 真

小松島赤十字病院 内科 (*現呼吸器科)

要 旨

近年、我が国の自己免疫性肝炎 (AIH) は、欧米と異なり、DR 4 sensitive で中高年女性が大部分を占めることが明らかになった。著者等は、以前から、強力ミノファージェン C (SNMC) やウルソデオキシコール酸 (UDCA) により改善、寛解する AIH 症例を報告してきたが、今回、SNMC 2 例、UDCA 2 例 (各々、男女各 1 名) の 4 症例の治療経過を示し両薬剤の効果を述べた。症例 1、52 歳女性、2 回の急性増悪時の SNMC の効果から SNMC に続き prednisolone 少量で長期寛解を維持している。症例 2、59 歳男性、prednisolone 投与時に耐糖能異常出現。SNMC 投与下に prednisolone 中止、Imuran 単独投与で寛解維持。症例 3、63 歳女性、糖尿病治療中に AIH を発症、UDCA 単独で組織学的にも正常化。症例 4、60 歳男性、UDCA 単独で寛解。我が国の中高年者に多い AIH に対し、SNMC、UDCA を主体とした治療法は、ステロイドホルモンの副作用を考える時、有効な治療法である。

キーワード: AIH、HLA-DR 4、SNMC、UDCA

はじめに

ルポイド肝炎が Mackay らにより提唱され、更に 10 年後、自己免疫性肝炎と命名されて 30 年あまりが経過した。我が国でも、彼らの診断基準にあわせた診断基準案¹⁾が作られ、用いられた。このためもあって、若年女性に多い予後の悪い肝炎としてのイメージがもたれていた。近年、我が国でも AIH 症例が集積され、その解析の結果、本邦ではその殆どの症例が中高年女性であり²⁾ DR 4 sensitive^{3)・4)} で欧米に多い DR 3 sensitive は少なく、おだやかな経過を示す型であることが明らかになった。また、C 型肝炎ウイルスが同定され、非 A 非 B 型肝炎から C 型肝炎が除外できるようになり、AIH の診断もより容易になった。その結果、新しい診断基準も提唱されている⁶⁾。一方、これまで AIH の治療には、ステロイドホルモンが第一選択とされ、汎用されてきた。しかし、本剤は骨障害、耐糖能異常、易感染性など、様々な副作用を有す薬剤である。本邦に多い中高年症例では種々の既存の成人病を持つ者が多く、本剤の使用による増悪や副作用も起こりやすい。

予後の比較的良好な型の AIH に対して用いるには、プラス面に比べマイナスの要素が過大であると考えられる。著者等は以前より、副作用の少ない強力ミノファージェン C (SNMC) や、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) を、初期のコントロールや状況に応じて適宜投与し、無ないしは少量のステロイド投与により AIH を治療する方法を採ってきた^{7)・8)}。以下、症例を提示し、その実際について述べる。

症 例

1) 症例のまとめ

Table 1 症例のまとめ

| 症例 | 年齢・性 | ANA ASMA | AMA M 2 | γ -glb (μ g/dl) | IgG (mg/dl) | 組織 | 治療薬 | 寛解期間 |
|----|------|-------------------------------|------------|--------------------------------|----------------|----|------------------------------|--------|
| 1 | 52F | $\times 20$ $\times 160$ | (-) (-) | 1.9 | — | 2A | SNMC→prednisolone | 10年以上 |
| 2 | 59M | $\times 320$ $\times 40$ | (-) (-) | 2.8 | 3400 | 2A | prednisolone →SNMC+Imuran | 6年以上 |
| 3 | 63F | $\times 5120$ $\times 160$ | (-) (-) | 2.3 | 2500 | 2A | UDCA | 15ヶ月以上 |
| 4 | 60M | $\times 80$ $\times 640$ | (-) (-) | 4.4 | 3400 | 2A | UDCA(+SNMC) | 6ヶ月以上 |

Table 2 本邦の基準と4症例

| 自己免疫性肝炎診断基準 (厚生省「難治性の肝炎」調査研究班 1992) | | case No. | | | |
|--|--|----------|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 概念 | | | | | |
| 女性に好発し、早期に肝硬変への進展傾向を示す慢性活動性肝であり、その原因としては自己免疫性機序が関与し、ウイルスアルコール、薬剤などは除外される。コルチコステロイドが著効を奏する。 | | | | | |
| I. 主要所見 | | | | | |
| 1. 持続性または反応性の血清トランスアミナーゼ活性の上昇 | | 1 | ○ | ○ | ○ |
| 2. 血清γ-グロブリン値 2.5 g/dl 以上またはIgG値が2,500 mg/dl 以上 | | 2 | × | ○ | ○ |
| 3. 自己抗体の陽性: a) または b) | | 3 | ○ | ○ | ○ |
| a) LE 細胞現象陽性 | | | | | |
| b) 抗核抗体陽性またはLE test 陽性 | | | | | |
| 4. IgM anti-HA 陰性, HBs 抗原陰性かつ anti-HBc 陰性または低力価 | | 4 | ○ | ○ | ○ |
| 5. C 型肝炎ウイルス関連マーカーが原則として陰性 | | 5 | ○ | ○ | ○ |
| II. 副所見 | | | | | |
| 1. 発熱, 関節痛, 発疹などの全身症状も認める. | | 1 | × | ○ | × |
| 2. 膠原病を含む自己免疫性疾患の合併 | | 2 | × | × | × |
| 3. 検査所見: a) または b) | | 3 | × | ○ | × |
| a) 血沈の亢進 (30mm/hr 以上) | | | | | |
| b) CRP陽性 | | | | | |
| III. 組織学的所見 | | | | | |
| 著明な形質細胞浸潤と肝細胞壊死所見が目立つ活動性の慢性肝炎, 肝硬変である. | | III | ○ | ○ | ○ |
| 診断 | | | | | |
| 1) I のすべての項目およびIII を満足する場合確診とする | | | | | |
| 2) I のすべての項目を満足する場合は自己免疫性肝炎が疑われI のすべての項目を満足し、さらにII のうち1項目を認める場合は自己免疫性肝炎が極めて疑わしい | | | | | |
| 註1) 自己免疫性肝炎のうちLE 細胞現象陽性の場合ルポイド肝炎とよぶこともある。 | | | | | |
| 註2) 抗核抗体陰性で肝腎マイクログローム1抗体陽性の自己免疫性肝炎が報告されている。 | | | | | |
| 註3) C型肝炎ウイルスマーカー陽性の症例も除外するものではない。 | | | | | |
| 註4) SLE の疑われる場合は、III を満たすこと、尿蛋白が陰性であることを確認する。 | | | | | |
| 註5) 時に急性肝炎の像を示す例がある。 | | | | | |

Table 3 国際基準と4症例

| (International AIH group 1993) | | Case No | | | |
|---|-------|---------|-------|-------|-------|
| Scoring system for diagnosis of autoimmune hepatitis: minimum required parameters | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Parameters | Score | | | | |
| 1 Gender | | +2 | 0 | +2 | 0 |
| Female | +2 | | | | |
| Male | 0 | | | | |
| 2 Serum biochemistry | | +2 | +2 | +2 | +2 |
| Ratio of elevation of serum alkaline phosphatase vs. aminotransferase | | | | | |
| >3.0 | -2 | | | | |
| <3.0 | +2 | | | | |
| 3 Total serum globulin, γ-globulin or IgG | | +2 | +3 | +3 | +3 |
| Times upper normal limit | | | | | |
| >2.0 | +3 | | | | |
| 1.5-2.0 | +2 | | | | |
| 1.0-1.5 | +1 | | | | |
| <1.0 | 0 | | | | |
| 4 Autoantibodies (titers by immunofluorescence on rodent tissues) | | +3 | +3 | +3 | +3 |
| Adults | | | | | |
| ANA, SMA or LKM-1 | | | | | |
| >1:80 | +3 | | | | |
| 1:80 | +2 | | | | |
| 1:40 | +1 | | | | |
| <1:40 | 0 | | | | |
| Children | | | | | |
| ANA or LKM-1 | | | | | |
| >1:20 | +3 | | | | |
| 1:10 or 1:20 | +2 | | | | |
| <1:10 | 0 | | | | |
| or SMA | | | | | |
| >1:20 | +3 | | | | |
| 1:20 | +2 | | | | |
| <1:20 | 0 | | | | |
| Antimitochondrial antibody | | | | | |
| Positive | -2 | | | | |
| Negative | 0 | | | | |
| 5 Viral markers | | +3 | +3 | +3 | +3 |
| IgM anti-HAV, HBsAg or IgM anti-HBc positive | -3 | | | | |
| Anti-HCV positive by ELISA and/or RIBA | -2 | | | | |
| Anti-HCV positive by PCR for HCV RNA | -3 | | | | |
| Positive test indicating active infection with any other virus | -3 | | | | |
| Seronegative for all of the above | +3 | | | | |
| 6 Other etiological factors | | +1 | +1 | +1 | +1 |
| History of recent hepatotoxic drug usage or parenteral exposure to blood products | | | | | |
| Yes | -2 | | | | |
| No | +1 | | | | |
| 7 Alcohol (average consumption) | | +2 | +2 | +2 | +2 |
| Male < 35gm/day; female < 25 gm/day | +2 | | | | |
| Male 35-50 gm/day; female 25-40 gm/day | 0 | | | | |
| Male 50-80 gm/day; female 40-60 gm/day | -2 | | | | |
| Male > 80 gm/day; female > 60 gm/day | -1 | | | | |
| Genetic factors | | | | | |
| Other autoimmune diseases in patient or first-degree relatives | +1 | | | | |
| | | (+15) | (+14) | (+16) | (+14) |
| plus Histological Score | | +18 | +17 | +19 | +17 |

Table. 1はAIH 4症例の性、年齢、ANA、ASMA、AMA、M2抗体、γ-globulin、IgG、肝組織、治療薬、現時点での寛解期間をまとめたものであり、各症例を本邦³⁾と International AIH group の基準⁶⁾に照らしたものが Table. 2、Table. 3である。AMA、M2抗体は4例とも陰性であり、本邦の基準からみれば、症例2、3、4が確診、症例1はγ-glbが2.5g/dl未満であることから確診からはずれる。国際基準では症例1、2、3、4全てが definite である。

2) 治療経過

症例1 (Fig 1)はSNMCを積極的にAIH治療に利用する発端となった症例である。1年間に2回のGPT 1000 IU以上の急性増悪があり、いずれもSNMCの投与で容易に改善していることに気づき、AIHの診断の後、3度目の増悪時には、SNMCを先行投与した。GPTの改善をみて、次いでprednisolone 15mg/日の少量を投与、GPTは正常化し、現在に至るまで10年あまりの間、7.5~5mg/日投与で再増悪は無い。

症例2 (Fig 2)は、prednisolone 40mg/日投与後血糖の上昇を見、SNMC投与下でprednisoloneを減量、中止。Immunan併用で肝機能正常化、組織も非活動性となった。昨年、大腸癌を認め手術したが、肝炎の再燃はなく、Imuran単独で6年以上寛解中である。

症例3 (Fig 3)は、糖尿病があり、前医でステロイド療法を奨められたが、拒否し当科を受診した。すでに投与されていたSNMCによりγ-GTP、GPTは下降に向かっていたが胆道系酵素優位の肝炎であることからUDCA投与を試みた。γ-GTP、GPTは更に改善し正常化。上昇中であったANAも低下、現在1年6ヶ月寛解中で、ANAは80倍に低下している。組織もほぼ正常に改善した。

症例4 (Fig 4)、症例3のUDCAの効果からUDCA治療を試みた症例である。本例も速やかなGPT、γ-GTPなどの改善を認めたが、その後、

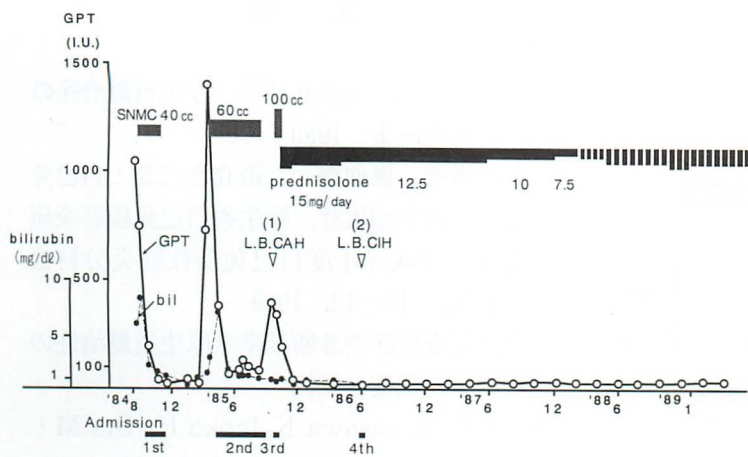


Fig. 1 症例1 経過図

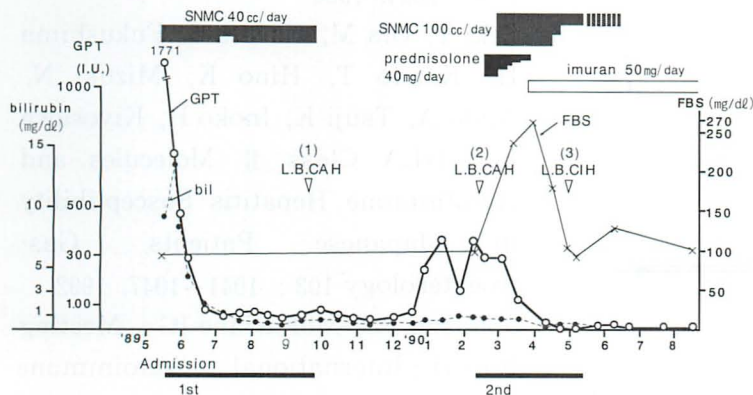


Fig. 2 症例2 経過図

GPT 200以上の再上昇があり SNMC を併用し、GPT の改善傾向を認め、UDCA を900mg/日に増量し SNMC 中止後も正常化が持続し、再増悪はない。IgG は3400mg/dl から1800mg/dl に、ASMA は640倍から80倍まで低下している。しかし、組織学的には、悪化はないものの、改善は著明でない。更に経過観察を行い、組織の経過によっては、ステロイド少量の併用も考慮する必要がある。

考 察

本邦の AIH は中高年女性に多く²⁾、HLA もDR 4 sensitive とほぼ均一な病態であることが報告されている^{4)、5)} また、DR 3 sensitive の欧米型若年女性よりも経過はおだやかで、活動性の程度も軽い例が大多数である。また、中高年に多いことから成人病を顕在的に、あるいは潜在的にもつ可能性が大きいことが

想定される。このような本邦の AIH の特徴を考えると、これまでのような副作用の多いステロイドを主体とした治療法は一考する余地があると思われる。

著者等は、これまで、前記の特徴を持つ AIH に、ステロイドホルモンや Immuran 等の免疫抑制剤以外の、副作用の少ない薬剤の効果を報告してきた^{7)、8)}。症例1はステロイドの初期投与量を少く抑えるため、SNMC の大量を用い、症例2は、prednisolone 投与により耐糖能異常が出現した際、SNMC と Immuran により寛解導入を達成した。SNMC は注射薬であり長期に維持しがたい欠点があり、長期投与による組織学的な効果は報告もなく不明であるが、3ヶ月程度の短期では組織の改善はみられない。SNMC 長期投与が可能な症例があれば試みたいところである。症例3は肝機能検査で、 γ -GTP のみ異常を認めていた。その後急性増悪時に GPT も上昇をみとめた。胆道系酵素優位の非典型的な AIH であるが、本邦の基準も、国際的基準も満足している。UDCA 投与により、予想外に急速な肝炎の沈静化をみた。その後 UDCA 単独で組織学的にも完全に寛解している。本例は、UDCA が効果のある PBC やステロイドホルモンで著効を示す autoimmune cholangitis

なども考えに入れ、経過観察する必要がある。糖尿病は現在、糖分解酵素阻害剤投与のみで良好な経過をとっている。症例4は、症例3の UDCA の効果を見て UDCA 治療を試みた。肝機能検査は投与直後から急速に改善したが、その後再増悪し、SNMC の併用で再コントロールできた。本例は組織学的改善が著明でなく、更に長期の治療により効果判定すべき例である。

4例は慢性肝炎型の組織で、いずれも CAH 2A であり、新犬山分類⁹⁾ で表せば A 1-2、F 1 となり、Activity、Staging とともに軽い症例である。このような軽症の AIH の長期の自然経過は不明であるが、高年齢の症例が多いことから、肝硬変に至ることなく天寿を全うすることも考えられ、それゆえに、ステロイド剤の副作用は完全に避けられるべきである。本邦の AIH にしても、様々の病態や重症度のものがあり、SNMC、UDCA が効果的な症例ばかりとは限らない

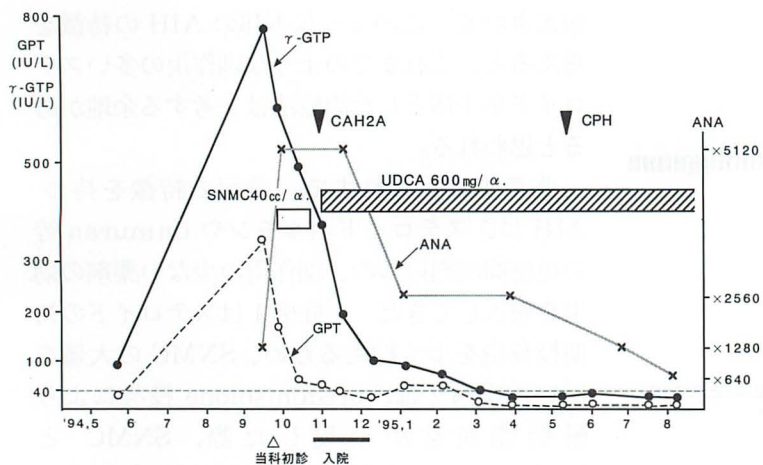


Fig. 3 症例3 経過図

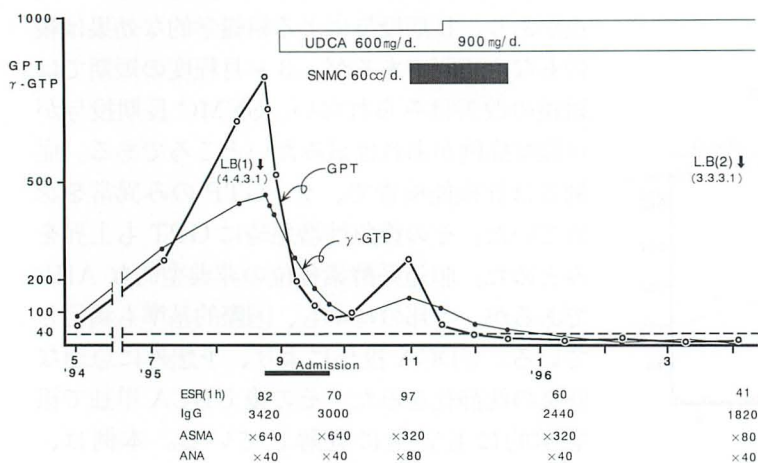


Fig. 4 症例4 経過図

が、AIH 即ステロイド療法という考えではなく、病態に合わせて、まず、副作用の少ない薬剤の投与を考えるべきである。また軽症の AIH では、PBC や Autoimmune cholangitis などの他の自己免疫性肝疾患の初期病変との鑑別も難しく、常に他疾患の可能性を考え、組織も含めた経過観察が必要である。

- 1) 自己免疫性肝炎診断基準 (厚生省難治性の肝炎研究班案) 1989
- 2) 太田康幸、恩地森一、道堯浩二郎: 自己免疫性肝炎全国集計. 厚生省自己免疫肝炎研究班 平成元年度自己免疫性肝炎分科会 (総括): 10-12, 1989
- 3) 自己免疫性肝炎診断基準 (厚生省難治性の肝炎研究班案) 1992
- 4) Seki T, Kiyosawa K, Inoko H, Ota M: Association of Autoimmune Hepatitis with HLA-Bw54 and DR4 in Japanese Patients. Hepatology 12: 1300-1304, 1990
- 5) Seki T, Ota M, Furuta S, Fukushima H, Kondo T, Hino K, Mizuki N, Ando A, Tsuji K, Inoko H, Kiyosawa K: HLA Class II Molecules and Autoimmune Hepatitis Susceptibility in Japanese Patients. Gastroenterology 103: 1041-1047, 1992
- 6) Johnson PJ, McFarlane IG: Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 18: 998-1005, 1993
- 7) 長田淳一、山村篤司郎、宮 恵子、佐藤幸一、猪本享司、藤井義幸: 自己免疫性肝炎の2例、強ミノCの効果. 新薬と臨床 42: 2385-2390, 1993
- 8) 長田淳一、木村 聡、佐藤幸一、宮 恵子、猪本享司、藤井義幸: UDCA 投与により、臨床的組織学的に改善をみた AIH の1例. 新薬と臨床 45: 1055-1060, 1996
- 9) Omata M: New Inuyama Classification 1995. Omata M, Ed. "Liver" Discussion on New Classification of Chronic Hepatitis, pp75-79, Churchill Livingstone, Tokyo, 1996

Autoimmune Hepatitis

Junichi NAGATA, Keiko MIYA, Kooichi SATOO, Tokujiroo YAMAMURA,
Satosi KIMURA, Makoto HARADA

Division of Internal Medicine, Komatsushima Red Cross Hospital

It has been learned recently that most of patients with autoimmune hepatitis(AIH)in Japan, not like those in other Western countries, are DR4-sensitive and middle-aged or elderly women. We had reported previously AIH cases improved by strong minophagen C (SNMC) and ursodeoxycholic acid (UDCA)administration. In the present study, the process of treatment and the effectiveness of SNMC and UDCA for Japanese AIH were further analyzed in four cases including 2 SNMC cases (one male and one female) and 2 UDCA cases (one male and one female). In Case 1, a 52-year-old female was treated firstly with SNMC on her first and second acute exacerbation stages. Hepatitis was rapidly improved. On third exacerbation, SNMC was initially administrated and then administrated with prednisolone in a small dosage for maintaining long-time remission. In Case 2, a 59-year-old male showed abnormal glucose tolerance when administrated with prednisolone. Prednisolone was discontinued and SNMC was used and then Imuran was combined. Resulttly, hepatitis was improved and he has long time remission with Imuran alone. In Case 3, a 63-year-old female developed AIH during the treatment of diabetes. Administration with UDCA alone was successful as evidenced histologically. In Case 4, a 60-year-old male also obtained disease remission by UDCA alone. For AIH in Japan, which affects predominantly mid-aged and elderly population, the therapy using SNMC and UDCA as fundamental therapeutic agents is an effective one, particularly in consideration of side effects of steroid hormones.

Keywords : AIH, HLA-DR4, SNMC, UDCA

Komatsushima Red Cross Hospital Medical Journal 2 : 15-19, 1997
